

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Januar 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/01930 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05813

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juni 2000 (23.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 30 335.5 2. Juli 1999 (02.07.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF
AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düssel-
dorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KROPF, Christian
[DE/DE]; Cäcilienstrasse 4, D-40597 Düsseldorf (DE).
DOLHAINE, Hans [DE/DE]; Bendgasse 20, D-41352
Glehn (DE). ROTH, Marcel [DE/DE]; Weststrasse 17,
D-40591 Düsseldorf (DE). BRÜNINGHAUS, Ulrike
[DE/DE]; An der Dorfstrasse 6, D-40789 Monheim (DE).
WEISS, Albrecht [DE/DE]; Forellenweg 37, D-40764
Langenfeld (DE). SCHÖRKEN, Ulrich [DE/DE];

Neustrasse 12, D-42799 Leichlingen (DE). KINTRUP,
Lothar [DE/DE]; An der Garather Mote 15, D-40595
Düsseldorf (DE). PASTURA, Amerigo [DE/DE]; Sauer-
bruchstrasse 3a, D-58453 Witten (DE). WÜLKKNITZ,
Peter [DE/DE]; Im Erlengrund 9, D-42799 Leichlin-
gen (DE). KNIEP, Rüdiger [DE/DE]; Wupperstrasse
26a, D-40764 Langenfeld (DE). ESCHEN, Burkhard
[DE/DE]; Döberitzer Strasse 18, D-40599 Düsseldorf
(DE). MEINDERS, Michael [DE/DE]; Am Eichenhof 11,
D-47800 Krefeld (DE). LASKA, Hans [DE/DE]; Sper-
berstrasse 10, D-40627 Düsseldorf (DE). MÜLLNER,
Stefan [DE/DE]; Hagebuttenweg 21, D-40764 Langenfeld
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, JP, KR, MX, NO, PL, SK, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOSITE MATERIALS COMPRISED OF CALCIUM COMPOUNDS AND PROTEIN CONSTITUENTS

(54) Bezeichnung: KOMPOSITMATERIALIEN AUS CALCIUMVERBINDUNGEN UND PROTEINKOMPONENTEN

(57) Abstract: The invention relates to composite materials comprising calcium salts, such as calcium phosphates and calcium fluorophosphates, which are poorly soluble in water, whereby the calcium salts are provided in the form of nanoparticulate particles having an average particle diameter ranging from 10 to 300 nm. The inventive composite materials also comprise protein constituents selected from proteins, protein hydrolyzates, and protein hydrolyzate derivatives. Said composite materials are suited for use as remineralizing constituents in compositions for cleaning and caring for teeth as well as for promoting the regeneration of bone tissue.

(57) Zusammenfassung: Kompositmaterialien umfassend in Wasser schwerlösliche Calciumsalze wie z.B. Calcium-Phosphate und -Fluorophosphate, wobei die Calciumsalze in Form von nanopartikulären Teilchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm vorliegen, und Proteinkomponenten ausgewählt aus Proteinen, Proteinhydrolysaten und Proteinhydrolysat-Derivaten eignen sich als remineralisierende Komponenten in Zusammensetzungen zur Reinigung und Pflege der Zähne sowie zur Förderung der Neubildung von Knochengewebe.

WO 01/01930 A2

BEST AVAILABLE COPY

"Kompositmaterialien aus Calciumverbindungen und Proteinkomponenten"

Die Erfindung betrifft Kompositmaterialien aus nanopartikulären schwer wasserlöslichen Calciumsalzen und Proteinkomponenten, die sich aufgrund ihrer Zusammensetzung und Feinstruktur besonders zur Förderung der Wiederherstellung von Knochen und Zahnschmelz eignen.

Phosphatsalze des Calciums werden seit langem sowohl als Abrasivkomponenten als auch zur Förderung der Remineralisierung des Zahnschmelzes den Rezepturen von Zahnreinigungsmitteln und Zahnpflegemitteln zugesetzt. Dies gilt insbesondere für Hydroxylapatit und Fluorapatit sowie für amorphe Calciumphosphate und für Brushit (Dicalciumphosphat-dihydrat). Auch Calciumfluorid ist als Bestandteil von Zahnreinigungsmitteln und als Komponente zur Festigung des Zahnschmelzes und zur Kariesprophylaxe mehrfach beschrieben worden.

Die Verfügbarkeit von Calcium-Verbindungen für die erwünschte Remineralisierung hängt ganz entscheidend von der Teilchengröße dieser in Wasser schwerlöslichen und in den Zahnpflegemitteln dispergierten Komponenten ab. Man hat daher vorgeschlagen, diese schwerlöslichen Calciumsalze in feinsten Verteilung einzusetzen.

Der Zahnschmelz sowie das Stützgewebe der Knochen bestehen überwiegend aus dem Mineral Hydroxylapatit. Im biologischen Entstehungsprozeß lagert sich Hydroxylapatit in geordneter Weise an die Proteinmatrix im Knochen oder Zahn an, die überwiegend aus Kollagen besteht. Die Ausbildung der harten und belastungsfähigen mineralischen Strukturen wird dabei durch die sogenannten Matrixproteine gesteuert, welche neben Kollagen durch weitere Proteine gebildet werden, die sich an das Kollagen anlagern und so einen strukturierten Mineralisierungsprozeß, der auch als Biomineralisation bezeichnet wird, bewirken.

Bei der Wiederherstellung von Knochenmaterial spielen sogenannte Knochenersatzmittel, welche den natürlichen Biomineralisationsprozeß fördern, eine wichtige Rolle. Derartige Mittel werden auch benötigt zur Beschichtung von Implantaten, um stoffschlüssige Verbindungen zwischen Knochen und Implantat zu erreichen, mit denen auch Zugkräfte übertragen werden können. Von besonderer Bedeutung sind hier Beschichtung mit einer hohen Bioaktivität, die zu einer wirksamen Verbundosteogenese führen. Nach dem Stand der Technik, wie ihn z. B. G. Willmann in Mat.-wiss. u. Werkstofftech. 30 (1999), 317 beschreibt, wird in der Regel Hydroxylapatit auf Implantate aufgebracht. Nachteilig an dieser Vorgehensweise ist neben der oft unzureichenden Beschleunigung des Biomineralisationsprozesses das Abplatzen der Hydroxylapatit-Schichten und ihre unbefriedigende chemische Stabilität.

Für bestimmte Anwendungen werden flüssig injizierbare Knochenersatzmaterialien benötigt. Hier ist eine besonders geringe Teilchengröße erforderlich, die bei den herkömmlichen Knochenersatzmitteln jedoch nicht in befriedigender Weise erzielt werden kann.

Unter den Knochenersatzmitteln sind Komposite aus Hydroxylapatit und Kollagen von besonderem Interesse, da sie die Zusammensetzung des natürlichen Knochens nachahmen. Eine ähnliche Situation herrscht bei der Wiederherstellung von Zahnmaterial, das zu etwa 95 % aus Hydroxylapatit besteht.

Kompositmaterialien der beschriebenen Art sind auf syntetischem Weg zugänglich, wie z. B. von B. Flautre et al. in J. Mater. Sci.: Mater. In Medicine 7 (1996), 63 beschrieben. Jedoch liegt in diesen Kompositen die Korngröße der Calciumsalze oberhalb von 1000 nm, was zu groß ist, um eine befriedigende biologische Wirkung als Remineralisierungsmittel zu erzielen.

Demgegenüber beschreibt R. Z. Wang et al., J. Mater. Sci. Lett. 14 (1995), 490 ein Herstellungsverfahren für ein Kompositmaterial aus Hydroxylapatit und Kollagen, in welchem Hydroxylapatit mit einer Partikelgröße im Bereich von 2 bis 10 nm in gleichmäßig verteilter Form auf der Kollagenmatrix abgeschieden wird. Das Kompositmaterial soll gegenüber anderen aus dem Stand der Technik bekannten Hydroxylapatit-Kollagen-Kompositen aufgrund der Feinteiligkeit des Hydroxylapatits eine bessere biologische Wirksamkeit haben. Wie im folgenden beschrieben, erfüllt jedoch auch das von R. Z. Wang et al. beschriebene Kompositmaterial nicht ausreichend das Bedürfnis nach Kompositmaterialien, welche die Zusammensetzung und die Mikrostruktur natürlichen Knochen- und Zahnmaterials nachahmen und in voll befriedigender Weise zur Remineralisation dieser natürlichen Materialien geeignet sind.

Aus dem Stand der Technik bekannte proteinhaltige Kompositmaterialien enthalten Proteine tierischer Herkunft, insbesondere aus bovinem Material gewonnene. Besonders in der Kosmetik besteht jedoch seit einigen Jahren ein zunehmender Wunsch nach Produkten, die gänzlich frei von Inhaltsstoffen tierischen Ursprungs sind. Es besteht daher ein Bedürfnis auch nach solchen Kompositmaterialien, welche keine Proteinkomponenten tierischen Ursprungs enthalten.

Ein weiterer Nachteil von aus dem Stand der Technik bekannten proteinhaltigen Kompositmaterialien besteht in ihrer oft aufwendigen Herstellung. So muß beispielsweise bei der Herstellung des bei R. Z. Wang et al. beschriebenen Komposits aus Hydroxylapatit und Kollagen unlösliches Kollagen gehandhabt und in sehr großen Lösungsmittelmengen verteilt werden, was technisch aufwendig ist. Dieses Verfahren wirft zusätzlich Probleme hinsichtlich der Entsorgung der bei der Herstellung anfallenden Abwässer auf.

Weiterhin weisen die aus dem Stand der Technik bekannten proteinhaltigen Kompositmaterialien, beispielsweise bedingt durch ihren Gehalt an unlöslichen

- 4 -

und/oder hochmolekularen Proteinkomponenten, eine ungünstige Dispergierbarkeit auf und sind in die für ihre gewerbliche Anwendung erforderlichen Formulierungen schlecht einarbeitbar oder weisen eine unbefriedigende Dispersionsstabilität in den zum Gebrauch kommenden Zubereitungen auf.

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Kompositmaterialien zur Überwindung von vorstehend genannten Nachteilen des Stands der Technik geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind Kompositmaterialien umfassend

- a) in Wasser schwerlösliche Calciumsalze, ausgewählt aus Phosphaten, Fluoriden und Fluorophosphaten, die wahlweise zusätzlich Hydroxyl- und/oder Carbonat-Gruppen enthalten können, wobei die Calciumsalze in Form von nanopartikulären Primärteilchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm vorliegen, und
- b) Proteinkomponenten, ausgewählt aus Proteinen, Proteinhydrolysaten und Proteinhydrolysat-Derivatenumfassen.

Unter Kompositmaterialien werden Verbundstoffe verstanden, welche die unter a) und b) genannten Komponenten umfassen und mikroskopisch heterogene, makroskopisch aber homogen erscheinende Aggregate darstellen, und in welchen die Primärpartikel der Calciumsalze an das Gerüst der Proteinkomponente assoziiert vorliegen. Der Anteil der Proteinkomponenten in den Kompositmaterialien liegt zwischen 0,1 und 60 Gew.-%, bevorzugt jedoch zwischen 0,5 und 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Kompositmaterialien.

Unter Primärteilchen werden die Kristallite, d. h. die Einzelkristalle der genannten Calciumsalze verstanden. Als Teilchendurchmesser soll hier der Durchmesser

der Teilchen in Richtung ihrer größten Längenausdehnung verstanden werden. Unter dem mittleren Teilchendurchmesser ist ein über die Gesamtmenge des Komposits gemittelter Wert zu verstehen. Die Bestimmung der Teilchendurchmesser kann durch den Fachmann geläufige Methoden bestimmt werden, beispielsweise durch die Methode der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM).

Vorzugsweise liegt der mittlere Teilchendurchmesser der nanopartikulären Primärteilchen im Bereich von 10 bis 150 nm, und besonders bevorzugt liegen sie als stäbchenförmige Partikel vor mit einer Dicke im Bereich von 2 bis 50 nm und einer Länge im Bereich von 10 bis 150 nm. Unter Dicke ist hier der kleinste Durchmesser der Stäbchen zu verstehen, unter Länge ihr größter Durchmesser.

Die räumliche Struktur der erfindungsgemäßen Kompositmaterialien aus einer Proteinkomponente sowie den schwerlöslichen nanopartikulären Calciumsalzen wird am Beispiel der in Abbildung 1 dargestellten TEM-Aufnahme eines Kompositmaterials aus Hydroxylapatit und Gelatine Typ A deutlich (200.000-fache Vergrößerung; 1 cm in der Abbildung entspricht 40 nm). Der hochmolekularen Proteinkomponente, die eine im wesentlichen durch ihre Aminosäuresequenz bestimmte dreidimensionale Struktur einnimmt, sind die stäbchenförmigen Nanopartikel aus Hydroxylapatit aufgelagert, die Nanopartikel bilden also gewissermaßen die räumliche Struktur der Proteinkomponente ab. Dies wird deutlich anhand von Abbildung 2, welche eine TEM-Aufnahme des Gelatine Typ A – Gerüsts des gleichen Kompositmaterials nach Herauslösen des Hydroxylapatits mittels einer Lösung von Ethylendiamintetraacetat zeigt (56.000-fache Vergrößerung; 1,1 cm in der Abbildung entspricht 200 nm). Die Art und Weise der Anlagerung der anorganischen Partikel an das Grundgerüst der Proteinkomponente wird durch die Primärstruktur (Aminosäuresequenz) sowie je nach der Natur der Proteinkomponente ihrer Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur bestimmt. Überraschenderweise wurde gefunden, daß die räumliche Verteilung und der quantitative Umfang der Anlagerung der

anorganischen Nanopartikel an die Proteinkomponente durch die Art und Menge der in der Proteinkomponente vorliegenden Aminosäuren und damit durch die Auswahl der Proteinkomponenten beeinflusst werden kann. So kann beispielsweise durch die Auswahl von Proteinkomponenten, die reich an den Aminosäuren, Asparaginsäure, Glutaminsäure oder Cystein sind, eine besonders hohe Beladung mit dem schwerlöslichen Calciumsalz erreicht werden. Je nach der räumlichen Verteilung dieser Aminosäuren im Proteingerüst kann darüber hinaus eine räumlich in bestimmter Weise strukturierte Beladung der Proteinkomponente mit dem schwerlöslichen Calciumsalz erreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Kompositmaterialien sind also strukturierte Kompositmaterialien im Gegensatz zu dem bei R. Z. Wang et al. beschriebenen Komposit aus Hydroxylapatit und Kollagen, in welchem gleichmäßig verteilte Hydroxylapatit-Nanopartikel vorliegen. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen dem Gegenstand der vorliegenden Erfindung und dem Stand der Technik besteht in der Größe und Morphologie der anorganischen Komponente. Die in dem von R. Z. Wang et al. beschriebenen Hydroxylapatit-Kollagen-Komposit vorliegenden Hydroxylapatit-Teilchen haben eine Größe von 2-10 nm. Hydroxylapatit-Partikel in diesem Größenbereich sind dem Bereich der amorphen oder teilweise röntgenamorphen Stoffe zuzurechnen.

Überraschenderweise gelang es mit der vorliegenden Erfindung, Kompositmaterialien mit kristallinen anorganischen Nanopartikeln zu erzeugen, in welchen die Nanopartikel eine mikroskopisch deutlich erkennbare kristalline Morphologie aufweisen. Abbildung 1 zeigt die stäbchenförmige Struktur der anorganischen Nanopartikel. Es wurde weiterhin gefunden, daß die erfindungsgemäßen strukturierten Kompositmaterialien im Gegensatz zum Stand der Technik zu einen besonders effektiven Biomineralisationsprozeß führen. Es wird angenommen, daß dies mit der Mikrostruktur des Kompositmaterials und insbesondere der Größe und Morphologie der Calciumsalz-Kristalle zusammenhängt. So wird angenommen, daß die Längsachse der Calciumsalz-

- 7 -

Nanopartikel eine Vorzugsrichtung für das weitere Kristallwachstum während der Biomineralisation darstellt.

Als in Wasser schwerlöslich sollen solche Salze verstanden werden, die bei 20 °C zu weniger als 1 g/l löslich sind. Bevorzugt geeignete Calciumsalze sind Calciumhydroxyphosphat ($\text{Ca}_5[\text{OH}(\text{PO}_4)_3]$) bzw. Hydroxylapatit, Calciumfluorophosphat ($\text{Ca}_5[\text{F}(\text{PO}_4)_3]$) bzw. Fluorapatit, Fluor-dotierter Hydroxylapatit der allgemeinen Zusammensetzung $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH},\text{F})$ und Calciumfluorid (Ca F_2) bzw. Fluorit (Flußspat).

Als Calciumsalz kann in den erfindungsgemäßen Kompositmaterialien eines oder auch mehrere Salze im Gemisch, ausgewählt aus der Gruppe von Phosphaten, Fluoriden und Fluorophosphaten, die wahlweise zusätzlich Hydroxyl- und/oder Carbonat-Gruppen enthalten können, im Gemisch enthalten sein.

Als Proteine kommen im Rahmen der vorliegenden Erfindung grundsätzlich alle Proteine unabhängig von ihrem Ursprung oder ihrer Herstellung in Betracht. Beispiele für Proteine tierischen Ursprungs sind Keratin, Elastin, Kollagen, Fibroin, Albumin, Casein, Molkeprotein, Plazentaprotein. Erfindungsgemäß bevorzugt aus diesen sind Kollagen, Keratin, Casein, Molkeprotein, Proteine pflanzlichen Ursprungs wie beispielsweise Weizen- und Weizenkeimprotein, Reisprotein, Sojaprotein, Haferprotein, Erbsenprotein, Kartoffelprotein, Mandelprotein und Hefeprotein können erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sein.

Unter Proteinhydrolysaten sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Abbauprodukte von Proteinen wie beispielsweise Kollagen, Elastin, Casein, Keratin, Mandel-, Kartoffel-, Weizen-, Reis- und Sojaprotein zu verstehen, die durch saure, alkalische und / oder enzymatische Hydrolyse der Proteine selbst oder ihrer Abbauprodukte wie beispielsweise Gelatine erhalten werden. Für den enzymatischen Abbau sind alle hydrolytisch wirkenden Enzyme geeignet, wie z.

- 8 -

B. alkalische Proteasen. Weitere geeignete Enzyme sowie enzymatische Hydrolyseverfahren sind beispielsweise beschrieben in K. Drauz und H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH-Verlag, Weinheim 1975. Bei dem Abbau werden die Proteine in kleinere Untereinheiten gespalten, wobei der Abbau über die Stufen der Polypeptide über die Oligopeptide bis hin zu den einzelnen Aminosäuren gehen kann. Zu den wenig abgebauten Proteinhydrolysaten zählt beispielsweise die im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugte Gelatine, welche Molmassen im Bereich von 15000 bis 250000 D aufweisen kann. Gelatine ist ein Polypeptid, das vornehmlich durch Hydrolyse von Kollagen unter sauren (Gelatine Typ A) oder alkalischen (Gelatine Typ B) Bedingungen gewonnen wird. Die Gelstärke der Gelatine ist proportional zu ihrem Molekulargewicht, d. h., eine stärker hydrolysierte Gelatine ergibt eine niedriger viskose Lösung. Die Gelstärke der Gelatine wird in Bloom-Zahlen angegeben. Bei der enzymatischen Spaltung der Gelatine wird die Polymergröße stark erniedrigt, was zu sehr niedrigen Bloom-Zahlen führt.

Weiterhin sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Proteinhydrolysate bevorzugt die in der Kosmetik gebräuchlichen Proteinhydrolysate mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht im Bereich von 600 bis 4000, besonders bevorzugt von 2000 bis 3500. Übersichten zu Herstellung und Verwendung von Proteinhydrolysaten sind beispielsweise von G. Schuster und A. Domsch in *Seifen Öle Fette Wachse* **108**, (1982) 177 bzw. *Cosm.Toil.* **99**, (1984) 63, von H. W. Steisslinger in *Parf.Kosm.* **72**, (1991) 556 und F. Aurich et al. in *Tens.Surf.Det.* **29**, (1992) 389 erschienen. Vorzugsweise werden erfindungsgemäß Proteinhydrolysate aus Kollagen, Keratin, Casein sowie pflanzlichen Proteinen eingesetzt, beispielsweise solche auf Basis von Weizengluten oder Reisprotein, deren Herstellung in den beiden Deutschen Patentschriften DE 19502167 C1 und DE 19502168 C1 (Henkel) beschrieben wird.

Unter Proteinhydrolysat-Derivaten sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung chemisch und / oder chemoenzymatisch modifizierte Proteinhydrolysate zu verstehen wie beispielsweise die unter den INCI-Bezeichnungen Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein, Laurdimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Wheat Protein, Potassium Cocoyl Hydrolyzed Collagen, Potassium Undecylenoyl Hydrolyzed Collagen und Laurdimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Collagen bekannten Verbindungen. Vorzugsweise werden erfindungsgemäß Derivate aus Proteinhydrolysaten des Kollagens, Keratins und Caseins sowie pflanzlichen Proteinhydrolysaten eingesetzt wie z. B. Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein oder Laurdimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Wheat Protein.

Weitere Beispiele für Proteinhydrolysate und Proteinhydrolysat-Derivate, die unter den Rahmen der vorliegenden Erfindung fallen, sind beschrieben in CTFA 1997 International Buyers' Guide, John A. Wenninger et al. (Ed.), The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Washington DC 1997, 686-688.

Die Proteinkomponente kann in jedem der erfindungsgemäßen Kompositmaterialien durch einen oder mehrere Stoffe ausgewählt aus der Gruppe von Proteinen, Proteinhydrolysaten und Proteinhydrolysat-Derivaten gebildet werden.

Als Proteinkomponenten bevorzugt sind alle strukturbildenden Proteine, Proteinhydrolysate und Proteinhydrolysat-Derivate, worunter solche Proteinkomponenten zu verstehen sind, die aufgrund ihrer chemischen Konstitution bestimmte dreidimensionale räumliche Strukturen ausbilden, die dem Fachmann aus der Proteinchemie unter den Begriffen Sekundär-, Tertiär- oder auch Quartärstruktur geläufig sind.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die in den Kompositmaterialien vorliegenden nanopartikulären Calciumsalz-Primärteilchen von einem oder mehreren Oberflächenmodifikationsmitteln umhüllt sein.

Dadurch kann beispielsweise die Herstellung von Kompositmaterialien in solchen Fällen erleichtert werden, bei welchen sich die nanopartikulären Calciumsalze schwer dispergieren lassen. Das Oberflächenmodifikationsmittel wird an die Oberfläche der Nanopartikel adsorbiert und verändert sie dergestalt, daß die Dispergierbarkeit des Calciumsalzes zunimmt und die Agglomeration der Nanopartikel verhindert wird.

Darüber hinaus kann durch eine Oberflächenmodifikation die Struktur der Kompositmaterialien sowie die Beladung der Proteinkomponente mit dem nanopartikulären Calciumsalz beeinflußt werden. Auf diese Weise ist es bei der Anwendung der Kompositmaterialien in Remineralisationsprozessen möglich, Einfluß auf den Verlauf und die Geschwindigkeit des Remineralisationsprozesses zu nehmen.

Unter Oberflächenmodifikationsmitteln sind Stoffe zu verstehen, welche an der Oberfläche der feinteiligen Partikel physikalisch anhaften, mit diesen jedoch nicht chemisch reagieren. Die einzelnen an der Oberfläche adsorbierten Moleküle der Oberflächenmodifikationsmittel sind im wesentlichen frei von intermolekularen Bindungen untereinander. Unter Oberflächenmodifikationsmitteln sind insbesondere Dispergiermittel zu verstehen. Dispergiermittel sind dem Fachmann beispielsweise auch unter den Begriffen Emulgatoren, Schutzkolloide, Netzmittel, Detergentien etc. bekannt.

Als Oberflächenmodifikationsmittel kommen beispielsweise Emulgatoren vom Typ der nichtionogenen Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;

- 11 -

- C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z. B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerinindimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C_{6/22}-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipenta-erythrit, Zuckeralkohole (z. B. Sorbit), Alkylglucoside (z. B. Methylglucosid, Butylglucosid, Lauryl-glucosid) sowie Polyglucoside (z. B. Cellulose);
- Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- Wollwachsalkohole;
- Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß DE-PS 1165574 und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie

- Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologen-gemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht.

C_{8/18}-Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Typische Beispiele für anionische Emulgatoren sind Seifen, Alkylbenzolsulfonate, Alkansulfonate, Olefinsulfonate, Alkylethersulfonate, Glycerinethersulfonate, α -Methylestersulfonate, Sulfofettsäuren, Alkylsulfate, Alkylethersulfate wie beispielsweise Fettalkoholethersulfate, Glycerinethersulfate, Hydroxymischethersulfate, Monoglycerid(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkyl-sulfosuccinate, Mono- und Dialkylsulfo-succinamate, Sulfotriglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylaminosäuren wie beispielsweise Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligoglucosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis), und Alkyl(ether)phosphate. Sofern die anionischen Tenside Polyglycoletherketten ent-

halten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylamino-propyl-N,N-dimethylammonium-glycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammonium-glycinat, und 2-Alkyl-3-carboxylmethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung Cocamidopropyl Betaine bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C_{8/18}-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO₃H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C_{12/18}-Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methyl-quaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

- 14 -

Als Oberflächenmodifikationsmittel geeignete Schutzkolloide sind z. B. natürliche wasserlösliche Polymere wie z. B. Gummi arabicum, Stärke, wasserlösliche Derivate von wasserunlöslichen polymeren Naturstoffen wie z. B. Celluloseether wie Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose oder modifizierte Carboxymethylcellulose, Hydroxyethyl-Stärke oder Hydroxypropyl-Guar, sowie synthetische wasserlösliche Polymere, wie z. B. Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyalkylenglycole, Polyasparaginsäure und Polyacrylate.

In der Regel werden die Oberflächenmodifikationsmittel in einer Konzentration von 0,1 bis 50, vorzugsweise jedoch 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Calciumsalze, eingesetzt.

Als Oberflächenmodifikationsmittel bevorzugt geeignet sind vor allem die nichtionischen Tenside in einer Menge von 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Calciumsalzes. Als besonders wirksam haben sich die nichtionischen Tenside vom Typ der Alkyl-C8-C16-(oligo)-glucoside und der Ethoxylate des gehärteten Rizinusöls erwiesen. Die erfindungsgemäßen Kompositmaterialien werden durch Fällungsreaktionen aus wässrigen Lösungen wasserlöslicher Calciumsalze und wässrigen Lösungen wasserlöslicher Phosphat- und / oder Fluoridsalze hergestellt werden, wobei die Fällung in Gegenwart von Proteinkomponenten durchgeführt wird. Dies erfolgt vorzugsweise in der Weise, daß die Proteinkomponenten in reiner, gelöster oder kolloidaler Form der alkalischen wässrigen Phosphat- und / oder Fluorid-Salzlösung oder der alkalischen Lösung des Calciumsalzes vor der Fällungsreaktion beigelegt werden. Alternativ können die Proteinkomponenten in reiner, gelöster oder kolloidaler Form vorgelegt und anschließend nacheinander in beliebiger Reihenfolge oder gleichzeitig mit der alkalischen Calcium-Salzlösung sowie der alkalischen Phosphat- und / oder Fluorid-Salzlösung versetzt werden.

Bei den erfindungsgemäßen Herstellverfahren kann die Zusammenfügung der einzelnen Komponenten grundsätzlich in allen möglichen Reihenfolgen erfolgen. Als Alkalisierungsmittel wird bevorzugt Ammoniak verwendet.

Eine weitere erfindungsgemäße Variante des Herstellverfahrens besteht darin, daß man die Fällung aus einer sauren Lösung eines wasserlöslichen Calciumsalzes zusammen mit einer stöchiometrischen Menge eines wasserlöslichen Phosphat- und / oder Fluoridsalzes oder aus einer sauren Lösung von Hydroxylapatit mit einem pH-Wert unterhalb von 5, bevorzugt bei einem pH-Wert unterhalb von 3, durch Anheben des pH-Werts mit wäßrigem Alkali oder Ammoniak in Gegenwart der Proteinkomponenten durchführt.

Eine weitere Verfahrensvariante besteht darin, daß man nanopartikuläre Calciumsalze in reiner oder dispergierter Form oder durch Fällungsreaktionen aus wässrigen Lösungen wasserlöslicher Calciumsalze und wässrigen Lösungen wasserlöslicher Phosphat- und / oder Fluoridsalze hergestellte Dispersionen nanopartikulärer Calciumsalze mit den Proteinkomponenten, letztere bevorzugt in gelöster oder dispergierter Form, versetzt, wobei bei der Zugabe eine beliebige Reihenfolge gewählt werden kann.

Bevorzugt wird die Lösung oder Dispersion der Proteinkomponente vorgelegt und eine Dispersion des nanopartikulären Calciumsalzes zugefügt.

Bei allen Verfahren, im Verlauf derer eine Fällung von Apatit stattfindet, empfiehlt es sich, den pH-Wert unterhalb von 5, vorzugsweise unterhalb von 3 zu halten.

Bei allen genannten Herstellverfahren kann die entstehende Dispersion des Kompositmaterials nach Bedarf durch dem Fachmann bekannte Verfahren wie z. B. Filtration oder Zentrifugation vom Lösungsmittel und den übrigen Bestandteilen des Reaktionsgemischs abgetrennt und durch anschließende Trocknung, z. B. durch Gefriertrocknung, in lösungsmittelfreier Form isoliert werden.

Als Lösungsmittel wird bei allen Herstellungsprozessen bevorzugt Wasser verwendet, jedoch können in einzelnen Schritten der Herstellung auch organische Lösungsmittel wie z. B. Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen oder Glycerin verwendet werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Kompositmaterialien, in welchen die Primärpartikel der Calciumsalze oberflächenmodifiziert sind, kann nach analogen Fällungsverfahren wie vorstehend beschrieben erfolgen, wobei jedoch die Fällung der nanopartikulären Calciumsalze oder der Kompositmaterialien in Gegenwart eines oder mehrerer Oberflächenmodifikationsmittel erfolgt.

Bevorzugt wird zunächst durch eine Fällungsreaktion zwischen wäßrigen Lösungen von Calciumsalzen und wäßrigen Lösungen von Phosphat- und / oder Fluoridsalzen in Gegenwart der Oberflächenmodifikationsmittel die oberflächenmodifizierten nanopartikulären Calciumsalze erzeugt. Diese können anschließend von Begleitprodukten des Reaktionsgemischs gereinigt werden, z. B. durch Einengen unter reduziertem Druck und anschließende Dialyse. Durch Abziehen des Lösungsmittels kann zusätzlich eine Dispersion des oberflächenmodifizierten Calciumsalzes mit einem Feststoffanteil nach Wunsch hergestellt werden. Anschließend wird durch Zugabe der Proteinkomponenten in reiner, gelöster oder kolloidaler Form, wobei wiederum die Reihenfolge der Zugabe unkritisch ist, und erforderlichenfalls Nachreaktion bei erhöhter Temperatur, bevorzugt im Bereich zwischen 50 und 100 °C und für eine Dauer von 1 bis 100 Minuten, das Kompositmaterial aus oberflächenbeschichtetem Calciumsalz und Proteinkomponenten gebildet.

Zur Herstellung von Dispersionen oberflächenmodifizierter Calciumsalze können weitere Verfahren herangezogen werden, wie die in der deutschen Anmeldung DE 19858662.0 beschriebenen.

Die erfindungsgemäßen Kompositmaterialien, insbesondere die von Hydroxylapatit, Fluorapatit und Calciumfluorid, eignen sich als remineralisierende Komponente zur Herstellung von Zusammensetzungen zur Reinigung und/oder Pflege der Zähne. Durch die strukturierte Form der Komposite und die Partikelgröße der darin enthaltenen Calciumverbindungen kann die Wirkung einer Festigung des Zahnschmelzes und des Verschlusses von Läsionen und Dentinkanälchen besonders rasch und vollständig erfolgen. Die Zusammensetzungen zur Reinigung und Pflege der Zähne können dabei beispielsweise in Form von Pasten, flüssigen Cremes, Gelen oder Mundspülungen vorliegen. Selbst in flüssigen Zubereitungen verteilen sich die erfindungsgemäßen Kompositmaterialien leicht, bleiben stabil dispergiert und neigen nicht zur Sedimentation.

Eine bevorzugte Ausführungsform sind Zahnpasten mit einem Gehalt an Kieselsäure, Poliermitteln, Feuchthaltemitteln, Bindemitteln und Aromen, die 0,1 – 10 Gew.-% erfindungsgemäße Kompositmaterialien mit nanopartikulären Calciumsalzen aus der Gruppe Hydroxylapatit, Fluorapatit und Calciumfluorid enthalten.

Die Zubereitungen zur Reinigung und Pflege der Zähne können dabei die üblichen Komponenten und Hilfsmittel solcher Zusammensetzungen in den dafür üblichen Mengen enthalten. Für Zahnpasten sind dies z. B.

- Putz- und Polierkörper wie z. B. Kreide, Kieselsäuren, Aluminiumhydroxid, Aluminiumsilikate, Calciumpyrophosphat, Dicalciumphosphat, unlösliches Natriummetaphosphat oder Kunstharzpulver
- Feuchthaltemittel wie z. B. Glycerin, 1,2-Propylenglycol, Sorbit, Xylit und Polyethylenglycole
- Bindemittel und Konsistenzregler, z. B. natürliche und synthetische wasserlösliche Polymere und wasserlösliche Derivate von Naturstoffen, z. B.

- 18 -

Celluloseether, Schichtsilikate, feinteilige Kieselsäuren (Aerogel-Kieselsäuren, pyrogene Kieselsäuren)

- Aromen, z. B. Pfefferminzöl, Krauseminzöl, Eukalyptusöl, Anisöl, Fenchelöl, Kümmelöl, Menthylacetat, Zimtaldehyd, Anethol, Vanillin, Thymol sowie Mischungen dieser und anderer natürlicher und synthetischer Aromen
- Süßstoffe wie z. B. Saccharin-Natrium, Natriumcyclamat, Aspartame, Acesulfan K, Steviosid, Monellin, Glycyrrhizin, Dulcin, Lactose, Maltose oder Fructose
- Konservierungsmittel und antimikrobielle Stoffe wie z. B. p-Hydroxybenzoesäureester, Natriumsorbat, Triclosan, Hexachlorophen, Phenylsalicylsäureester, Thymol usw.
- Pigmente wie z. B. Titandioxid oder Pigmentfarbstoffe zur Erzeugung farbiger Streifen
- Puffersubstanzen z. B. primäre, sekundäre oder tertiäre Alkaliphosphate, Citronensäure / Na-Citrat
- wundheilende und entzündungshemmende Wirkstoffe, z. B. Allantoin, Harnstoff, Azulen, Panthenol, Acetylsalicylsäure-Derivate, Pflanzenextrakte, Vitamine, z. B. Retinol oder Tocopherol.

Die erfindungsgemäßen Kompositmaterialien, insbesondere die von Hydroxylapatit und Fluorapatit, können die Biomineralisation in Knochengewebe induzieren oder fördern. Sie eignen sich daher weiterhin als biomineralisierende Komponente zur Herstellung von Zusammensetzungen zur Wiederherstellung oder Neubildung von Knochenmaterial, wie z. B. von Zusammensetzungen zur Behandlung von Knochendefekten und Knochenfrakturen sowie zur Förderung des Einwachsens von Implantaten.

- 19 -

Zur Beschichtung von Implantaten können die erfindungsgemäßen Kompositmaterialien beispielsweise nach den dem Fachmann bekannten Standardverfahren der Tauchbeschichtung oder des Plasmaspritzens aufgebracht werden.

Zur Verwendung als injizierbare Knochenersatzmaterialien können die erfindungsgemäßen Kompositmaterialien mit geeigneten weiteren Stoffen kombiniert werden, wie z. B. Glycosaminoglycanen oder Proteinen, und mit geeigneten Lösungs- und Hilfsmitteln wie z. B. einem verdünnten wäßrigen Phosphatpuffer formuliert werden.

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand näher erläutern:

Beispiele**1. Herstellung von Proteinlösungen bzw. -dispersionen****1.1 Gelatine Typ A :**

10 g Gelatine Typ A (Gelatine gewonnen durch saure Hydrolyse von Schweinehaut) wurden mit 100 ml Wasser versetzt und mittels Mikrowelle einmal aufgekocht.

1.2 Gelatine Typ A und Casein:

10 g Gelatine Typ A wurden mit 100 ml Wasser sowie 10 ml des Überstands einer bei 20°C gesättigten und anschließend mit 5000 rpm zentrifugierten Caseinlösung versetzt und anschließend mittels Mikrowelle einmal aufgekocht.

1.3 Hydrolysat von Gelatine Typ A:

10 g Gelatine Typ A wurden mit 100 ml Wasser sowie der alkalischen Protease Savinase (Hersteller: Novo Nordisk) in einer Einsatzkonzentration von 0,005 % Enzym-Trockensubstanz, bezogen auf die Trockensubstanz der Gelatine versetzt. Nach 20 h Rühren bei 20 °C wurde mittels Mikrowelle einmal aufgekocht.

1.4 Hydrolysat von Gelatine Typ A und Casein:

10 g Gelatine Typ A und 1 g Casein wurden mit 100 ml H₂O versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur mit alkalischer Protease Savinase (Hersteller: Novo Nordisk) in einer Einsatzkonzentration von 0,005 % Enzym-Trockensubstanz, bezogen auf die Trockensubstanz der Proteinkomponenten hydrolysiert, dann einmal in der Mikrowelle aufgekocht und anschließend filtriert.

1.5 Gelatine Typ B :

10 g Gelatine Typ B (Gelatine gewonnen durch alkalische Hydrolyse von Rinderhaut) wurden mit 100 ml Wasser versetzt und mittels Mikrowelle einmal aufgekocht.

1.6 Gelatine Typ B und Casein:

10 g Gelatine Typ B wurden mit 100 ml Wasser sowie 10 ml des Überstands einer bei 20°C gesättigten und anschließend mit 5000 rpm zentrifugierten Caseinlösung versetzt und anschließend mittels Mikrowelle einmal aufgekocht.

1.7 Hydrolysat von Gelatine Typ B:

10 g Gelatine Typ B wurden mit 100 ml Wasser sowie der alkalischen Protease Savinase (Hersteller: Novo Nordisk) in einer Einsatzkonzentration von 0,005 % Enzym-Trockensubstanz bezogen auf die Trockensubstanz der Gelatine versetzt. Nach 20 h Rühren bei 20 °C wurde mittels Mikrowelle einmal aufgekocht.

1.8 Hydrolysat von Gelatine Typ B und Casein:

10 g Gelatine Typ B und 1 g Casein wurden mit 100 ml H₂O versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur mit alkalischer Protease Savinase (Hersteller: Novo Nordisk) in einer Einsatzkonzentration von 0,005 % Enzym-Trockensubstanz bezogen auf die Trockensubstanz der Proteinkomponenten hydrolysiert, dann einmal in der Mikrowelle aufgekocht und anschließend filtriert.

2. Herstellung von Kompositmaterialien durch Fällungsreaktionen in Gegenwart der Proteinkomponenten**2.1 Kompositmaterial aus Hydroxylapatit und Gelatine Typ A:**

- 22 -

2,21 g Calciumchlorid wurden in 137 ml vollentsalztes Wasser gelöst, auf 25 °C temperiert und mit 25 Gew.-%iger wäßriger Ammoniaklösung auf pH = 11 eingestellt. Unter starkem Rühren wurden anschließend 20 ml der im Wasserbad auf 30-40 °C erwärmten nach Beispiel 1.1 hergestellten Proteinlösung zugefügt. Im Anschluß wurde eine wäßrige Lösung von 1,58 g Diammoniumhydrogenphosphat in 26 ml vollentsalztes Wasser, welche auf 25 °C temperiert und mit Ammoniaklösung auf pH = 11 eingestellt worden war, langsam innerhalb von 1 h zugetropft. Dabei findet die Ausfällung des Kompositmaterials statt. Der pH-Wert lag zu Beginn der Zutropfzeit bei 10,4 und wurde durch Nachdosierung von Ammoniaklösung bei einem pH-Wert von ca. 10 gehalten. Nach 20 h Reaktionszeit (25°C, unter Rühren) war der pH-Wert der wäßrigen Suspension auf 9,5 abgefallen. Das ausgefallene Kompositmaterial wurde bei 5000 rpm abzentrifugiert mit ca. 30 - 40°C warmem vollentsalztem Wasser gewaschen und gefriergetrocknet. Man erhielt 2,2 g Kompositmaterial, dessen Elementaranalyse einen Kohlenstoffgehalt von 2,3 % ergab; dies entspricht einem Gehalt an Proteinmaterial von 5,6 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge des Kompositmaterials.

2.2- 2.8 Kompositmaterialien aus Hydroxylapatit und weiteren Proteinkomponenten:

In analoger Weise wie unter Beispiel 2.1 beschrieben erhielt man Kompositmaterialien aus Hydroxylapatit sowie den unter 1.2 bis 1.8 beschriebenen Proteinkomponenten.

3. Herstellung von Kompositmaterialien durch Einarbeitung von Dispersionen oberflächenmodifizierter Calciumsalze in Proteinkomponenten

3.1 Kompositmaterial aus Hydroxylapatit und Gelatine Bloom 300:

Zunächst wurden getrennt die Lösungen A und B hergestellt.

Lösung A:

25.4 g Calciumnitrat-Tetrahydrat und 8.50 g Diammoniumhydrogenphosphat wurden jeweils in 100 g entionisiertem Wasser gelöst. Beide Lösungen wurden unter Ausbildung eines weißen Niederschlags zusammengegeben. Nach Zugabe von 10 ml 37 Gew.-%iger HCl erhielt man eine klare Lösung.

Lösung B:

200 ml entionisiertes Wasser, 200 ml 25 Gew.-%ige wäßrige Ammoniaklösung sowie 20 g Plantacare® 1200 wurden zusammengegeben und auf 0°C im Eisbad abgekühlt. Unter Ausbildung eines Hydroxylapatit-Niederschlags gab man unter starkem Rühren Lösung A zu Lösung B. Nach Abziehen überschüssigen Ammoniaks wurde die Dispersion mittels Dialyse gereinigt. Am Rotationsverdampfer engte man die Dispersion durch Bestimmung der abgeschiedenen Wassermenge anschließend soweit ein, daß der Feststoffanteil in der Dispersion, berechnet als Hydroxylapatit, 7.5 Gew.-% betrug.

Diese Dispersion wurde bei Raumtemperatur zu 100 ml g einer analog Beispiel 1.1 hergestellten 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung von Gelatine Bloom 300 (Hersteller: Fluka) zugegeben, dann auf 80°C erwärmt und bei dieser Temperatur 5 Minuten gerührt. Anschließend ließ man die Masse unter Ausbildung des Kompositmaterials bei Raumtemperatur erstarren.

4. Zahncremes mit Calciumsalz-Kompositmaterialien

Rezeptur-Beispiele	4.1	4.2
Sident® 8	10,0 Gew.-%	10,0 Gew.-%
Sident® 22S	7,0 Gew.-%	7,0 Gew.-%
Sipernat® 320DS	0,8 Gew.-%	0,8 Gew.-%
Kompositmaterial gemäß Beispiel 2.1	5,0 Gew.-%	-
Kompositmaterial gemäß Beispiel 3.1	-	5,0 Gew.-%
Polywachs® 1550	2,0 Gew.-%	2,0 Gew.-%
Texapon® K 1296	1,5 Gew.-%	1,5 Gew.-%
Titandioxid	1,0 Gew.-%	1,0 Gew.-%
Cekol® 500 T	1,0 Gew.-%	1,0 Gew.-%
Na-Fluorid	0,33 Gew.-%	0,33 Gew.-%
Na-Benzoesäure	0,25 Gew.-%	0,25 Gew.-%
Aroma	1,0 Gew.-%	1,0 Gew.-%
Tagat® S	0,2 Gew.-%	-
Na-Saccharinat	0,15 Gew.-%	0,15 Gew.-%
Tri-Natriumphosphat	0,10 Gew.-%	0,10 Gew.-%
Sorbit (70 %ig in Wasser)	31,0 Gew.-%	31,0 Gew.-%
Wasser	ad 100 Gew.-%	ad 100 Gew.-%

- 25 -

Es wurden folgende Handelsprodukte verwendet:

- Plantacare®1200:** C₁₂-C₁₆-Alkylglycosid
ca. 50 Gew.-% in Wasser
Hersteller: HENKEL KGaA
- Sident®8:** Synth. amorph. Kieselsäure, BET 60 m²/g
Stampfdichte: 350 g/l
Hersteller: DEGUSSA
- Sident®22 S:** Hydrogelkieselsäure, BET 140 m²/g
Stampfdichte: 100 g/l
Hersteller: DEGUSSA
- Polywachs® 1550:** Polyethylenglycol, MG : 1550
Erweichungspunkt 45 – 50°C
Hersteller: RWE / DEA
- Texapon®K 1296:** Natrium-Laurylsulfat-Pulver
Hersteller: HENKEL KGaA
- Cekol®500 T:** Natrium-Carboxymethylcellulose
Viskosität (2 %ig in Wasser, Brookfield LVF
20°C) : 350 – 700 mPa·s
Lieferant: Nordmann-Rassmann
- Tagat® S:** Polyoxyethylen-(20)-glycerylmonostearat
Hersteller: Tego Cosmetics (Goldschmidt)

Patentansprüche

1. Kompositmaterialien umfassend
 - a) in Wasser schwerlösliche Calciumsalze, ausgewählt aus Phosphaten, Fluoriden und Fluorophosphaten, die wahlweise zusätzlich Hydroxyl- und/oder Carbonat-Gruppen enthalten können, wobei die Calciumsalze in Form von nanopartikulären Primärteilchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm vorliegen, und
 - b) Proteinkomponenten ausgewählt aus Proteinen, Proteinhydrolysaten und Proteinhydrolysat-Derivaten.
2. Kompositmaterialien gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Calciumsalze in Form von stäbchenförmigen Primärteilchen vorliegen mit einer Dicke im Bereich von 2 bis 50 nm und einer Länge im Bereich von 10 bis 150 nm.
3. Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Proteinkomponenten ausgewählt sind aus strukturbildenden Proteinen, Proteinhydrolysaten und Proteinhydrolysat-Derivaten.
4. Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Proteinkomponenten ausgewählt sind aus Kollagen, Gelatine, Keratin, Casein, Weizenprotein, Reisprotein, Sojaprotein, Mandelprotein und deren Hydrolysaten und Hydrolysat-Derivaten.
5. Kompositmaterialien gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Proteinkomponenten ausgewählt sind aus Gelatine, Casein und deren Hydrolysaten.

- 27 -

6. Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die als nanopartikuläre Primärpartikel vorliegenden Calciumsalze von einem oder mehreren Oberflächenmodifikationsmitteln umhüllt sind.
7. Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Calciumsalz ausgewählt ist aus der Gruppe Hydroxylapatit und Fluorapatit.
8. Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Proteinkomponenten im Kompositmaterial zwischen 0,5 und 10 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Kompositmaterials beträgt.
9. Verfahren zur Herstellung von Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 8 durch Fällungsreaktionen aus wäßrigen Lösungen wasserlöslicher Calciumsalze und wäßrigen Lösungen wasserlöslicher Phosphat- und / oder Fluoridsalze, dadurch gekennzeichnet, daß die Fällung in Gegenwart von Proteinkomponenten durchgeführt wird.
10. Verfahren zur Herstellung von Kompositmaterialien nach Anspruch 9 durch Fällung aus einer sauren Lösung eines wasserlöslichen Calciumsalzes und einer stöchiometrischen Menge eines wasserlöslichen Phosphat- und / oder Fluoridsalzes mit einem pH-Wert unterhalb von 3 durch Anheben des pH-Wertes mit wäßrigen Alkalien oder Ammoniak in Gegenwart von Proteinkomponenten.
11. Verwendung der Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als remineralisierende Komponenten in Zusammensetzungen zur Reinigung und / oder Pflege der Zähne.

- 28 -

12. Verwendung der Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als die Biomineralisation induzierende oder fördernde Komponente in Zusammensetzungen für die Behandlung von Zahn- oder Knochendefekten.
13. Verwendung der Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Beschichtung von Implantaten.
14. Zahnpasten mit einem Gehalt an Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
15. Zusammensetzungen zur Induktion oder Förderung der Neubildung von Knochengewebe mit einem Gehalt an Kompositmaterialien nach einem der Ansprüche 1 bis 8.



Abbildung 1

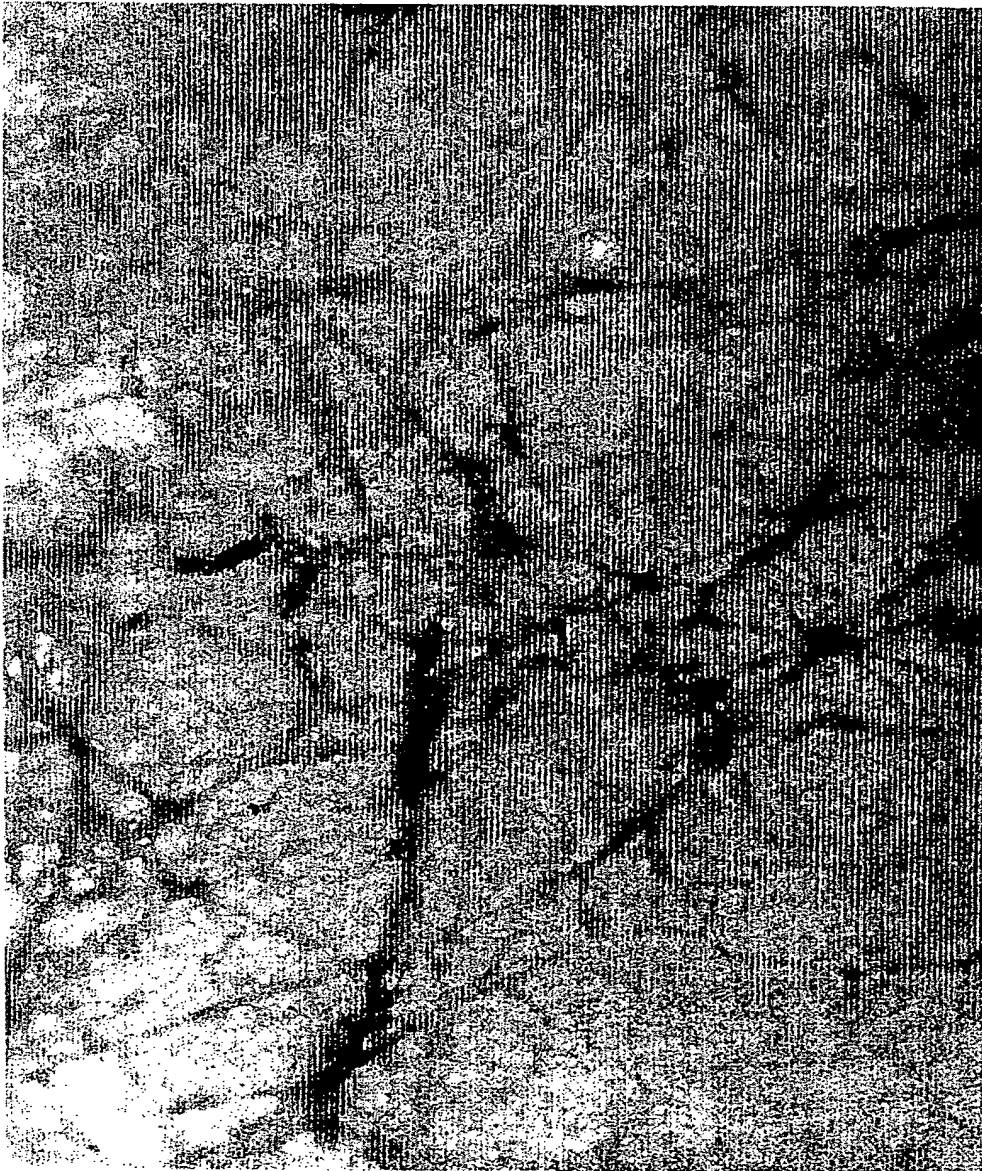


Abbildung 2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Januar 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/01930 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/16,
6/033, A61L 27/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05813

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juni 2000 (23.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 30 335.5 2. Juli 1999 (02.07.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF
AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düssel-
dorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KROPF, Christian
[DE/DE]; Cäcilienstrasse 4, D-40597 Düsseldorf (DE).
DOLHAINE, Hans [DE/DE]; Bendgasse 20, D-41352
Glehn (DE). ROTH, Marcel [DE/DE]; Weststrasse 17,
D-40591 Düsseldorf (DE). BRÜNINGHAUS, Ulrike
[DE/DE]; An der Dorfstrasse 6, D-40789 Monheim (DE).
WEISS, Albrecht [DE/DE]; Forellenweg 37, D-40764
Langenfeld (DE). SCHÖRKEN, Ulrich [DE/DE];
Neustrasse 12, D-42799 Leichlingen (DE). KINTRUP,

Lothar [DE/DE]; An der Garather Motte 15, D-40595
Düsseldorf (DE). PASTURA, Amerigo [DE/DE]; Sauer-
bruchstrasse 3a, D-58453 Witten (DE). WÜLK NITZ,
Peter [DE/DE]; Im Erlengrund 9, D-42799 Leichlin-
gen (DE). KNIEP, Rüdiger [DE/DE]; Wupperstrasse
26a, D-40764 Langenfeld (DE). ESCHEN, Burkhard
[DE/DE]; Döberitzer Strasse 18, D-40599 Düsseldorf
(DE). MEINDERS, Michael [DE/DE]; Am Eichenhof 11,
D-47800 Krefeld (DE). LASKA, Hans [DE/DE]; Sper-
berstrasse 10, D-40627 Düsseldorf (DE). MÜLLNER,
Stefan [DE/DE]; Hagebuttenweg 21, D-40764 Langenfeld
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, JP, KR, MX, NO, PL, SK, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 12. Juli 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOSITE MATERIALS COMPRISED OF CALCIUM COMPOUNDS AND PROTEIN CONSTITUENTS

(54) Bezeichnung: KOMPOSITMATERIALIEN AUS CALCIUMVERBINDUNGEN UND PROTEINKOMPONENTEN

(57) Abstract: The invention relates to composite materials comprising calcium salts, such as calcium phosphates and calcium fluorophosphates, which are poorly soluble in water, whereby the calcium salts are provided in the form of nanoparticulate particles having an average particle diameter ranging from 10 to 300 nm. The inventive composite materials also comprise protein constituents selected from proteins, protein hydrolyzates, and protein hydrolyzate derivatives. Said composite materials are suited for use as remineralizing constituents in compositions for cleaning and caring for teeth as well as for promoting the regeneration of bone tissue.

(57) Zusammenfassung: Kompositmaterialien umfassend in Wasser schwerlösliche Calciumsalze wie z.B. Calcium-Phosphate und -Fluorophosphate, wobei die Calciumsalze in Form von nanopartikulären Teilchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm vorliegen, und Proteinkomponenten ausgewählt aus Proteinen, Proteinhydrolysaten und Proteinhydrolysat-Derivaten eignen sich als remineralisierende Komponenten in Zusammensetzungen zur Reinigung und Pflege der Zähne sowie zur Förderung der Neubildung von Knochengewebe.

WO 01/01930 A3

PCT/EP 00/05813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/16 , A61K6/033 A61L27/00

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 514 210 A (K. HIROTA ET AL.) 7 May 1996 (1996-05-07) column 2, line 60 -column 3, line 8; claims 1-9; example 1 ---	1,3-5,8, 9,12,15
X	US 5,320 844 A (SUNG-TSUEN LIU) 14 June 1994 (1994-06-14) claims 1-17; example 1 ---	1,3-5,9, 10,12,15
X	US 5 783 217 A (D.D. LEE) 21 July 1998 (1998-07-21) claims 1,30-35; example 14 ---	1,3,9
P,X	US 6 013 591 A (J.Y. YING ET AL.) 11 January 2000 (2000-01-11) claims 1-44 ---	1
	--- -/--	

X Further documents are listed in the continuation of box C.

X Patent family members are listed in annex.

8 document member of the same patent family

Willekens, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/05813

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! Database accession no. 1998:56045 XP002156976 abstract	1,3-5, 11,14
X	& JP 10 017449 A (SANGI CO) 20 January 1998 (1998-01-20) abstract	1,3-5, 11,14
X	EP 0 786 245 A (SANGI CO) 30 July 1997 (1997-07-30) claims 1-16	1,11,14
P,X	WO 00 03747 A (G. DOLCI ET AL.) 27 January 2000 (2000-01-27) claims 1-27	1-6,11, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05813

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5514210 A	07-05-1996	JP 2775386 B JP 7101708 A	16-07-1998 18-04-1995
US 5320844 A	14-06-1994	NONE	
US 5783217 A	21-07-1998	AU 713435 B AU 7723596 A CA 2236572 A EP 0859737 A JP 2000500110 T WO 9717285 A	02-12-1999 29-05-1997 15-05-1997 26-08-1998 11-01-2000 15-05-1997
US 6013591 A	11-01-2000	NONE	
JP 10017449 A	20-01-1998	NONE	
EP 786245 A	30-07-1997	JP 9202717 A US 5833959 A	05-08-1997 10-11-1998
WO 0003747 A	27-01-2000	IT 1299563 B AU 5191999 A	16-03-2000 07-02-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05813

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K7/16 A61K6/033 A61L27/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 514 210 A (K. HIROTA ET AL.) 7. Mai 1996 (1996-05-07) Spalte 2, Zeile 60 - Spalte 3, Zeile 8; Ansprüche 1-9; Beispiel 1	1,3-5,8, 9,12,15
X	US 5 320 844 A (SUNG-TSUEN LIU) 14. Juni 1994 (1994-06-14) Ansprüche 1-17; Beispiel 1	1,3-5,9, 10,12,15
X	US 5 783 217 A (D.D. LEE) 21. Juli 1998 (1998-07-21) Ansprüche 1,30-35; Beispiel 14	1,3,9
P,X	US 6 013 591 A (J.Y. YING ET AL.) 11. Januar 2000 (2000-01-11) Ansprüche 1-44	1

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Willekens, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05813

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! Database accession no. 1998:56045 XP002156976	1,3-5, 11,14
X	Zusammenfassung & JP 10 017449 A (SANGI CO) 20. Januar 1998 (1998-01-20) Zusammenfassung	1,3-5, 11,14
X	EP 0 786 245 A (SANGI CO) 30. Juli 1997 (1997-07-30) Ansprüche 1-16	1,11,14
P,X	WO 00 03747 A (G. DOLCI ET AL.) 27. Januar 2000 (2000-01-27) Ansprüche 1-27	1-6,11, 14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05813

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5514210 A	07-05-1996	JP 2775386 B JP 7101708 A	16-07-1998 18-04-1995
US 5320844 A	14-06-1994	KEINE	
US 5783217 A	21-07-1998	AU 713435 B AU 7723596 A CA 2236572 A EP 0859737 A JP 2000500110 T WO 9717285 A	02-12-1999 29-05-1997 15-05-1997 26-08-1998 11-01-2000 15-05-1997
US 6013591 A	11-01-2000	KEINE	
JP 10017449 A	20-01-1998	KEINE	
EP 786245 A	30-07-1997	JP 9202717 A US 5833959 A	05-08-1997 10-11-1998
WO 0003747 A	27-01-2000	IT 1299563 B AU 5191999 A	16-03-2000 07-02-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.